

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 61-010584

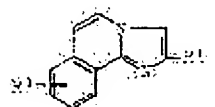
(43)Date of publication of application : 18.01.1986

(51)Int.Cl. C07D471/04
A61K 31/47

(21)Application number : 60-132634 (71)Applicant : FUJISAWA PHARMACEUT CO LTD



I



II

(22)Date of filing : 18.06.1985

(72)Inventor : UEDA IKUO
SHIOKAWA YOICHI
KATO MASAYUKI
KONISHI NOBUKIYO
AKAHA ATSUSHI

(30)Priority

Priority number : 84 8415540 Priority date : 18.06.1984 Priority country : GB

(54) IMIDAZOISOQUINOLINE COMPOUND AND PREPARATION THEREOF

(57)Abstract:

NEW MATERIAL: A compound expressed by formula I [R1 is lower alkyl; R3 is H, halogen or aralkoxyl; R is lower alkanoyl, nitroso, amino, carboxy, protected carboxy, carbamoyl, hydroxycarbamoyl, haloformyl, aminomethyleneamino or group expressed by the formula A-R2 (A is lower alkylene; R2 is dialkylamino, cyano, etc.)] and a salt thereof.

EXAMPLE: 7-Chloro-3-cyanomethyl-2-methylimidazo[2,1-a]isoquinoline.

USE: An antiulcer agent.

PREPARATION: For example, a compound expressed by formula II is reacted with a compound expressed by the formula H-Ra2 (Ra2 is dialkylamino or N- containing heterocyclic ring), e.g. dimethylamine, and formaldehyde usually in a solvent in the presence of an acid.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-10584

⑪ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和61年(1986)1月18日

C 07 D 471/04
A 61 K 31/47

105
ACL

6664-4C
6664-4C

審査請求 未請求 発明の数 5 (全27頁)

⑭ 発明の名称 イミダゾイソキノリン化合物およびその製造方法

⑮ 特 願 昭60-132634

⑯ 出 願 昭60(1985)6月18日

優先権主張 ⑰ 1984年6月18日 ⑱ イギリス(GB) ⑲ 8415540

⑳ 発 明 者 植 田 育 男 豊中市上野東2-11-95

㉑ 発 明 者 塩 川 洋 一 茨木市穂積台9-814

㉒ 発 明 者 加 藤 眞 行 箕面市箕面3-11-30

㉓ 発 明 者 小 西 信 清 長岡京市栗生田内22-7

㉔ 発 明 者 赤 羽 厚 池田市緑丘2-2-10

㉕ 出 願 人 藤沢薬品工業株式会社 大阪市東区道修町4丁目3番地

㉖ 代 理 人 弁理士 青 木 高

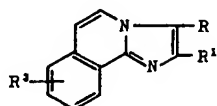
明 細 書

1. 発明の名称

イミダゾイソキノリン化合物およびその製造方法

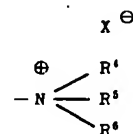
2. 特許請求の範囲

1. 式:



(式中、R¹は低級アルキル；R²は水素、ハロゲンまたはアル(低級)アルコキシ；およびR³は低級アルカノイル、ニトロソ、アミノ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、ハロホルミル、シアノまたは低級アルキルで置換されていてもよいアミノメチレンアミノ、シアノまたは低級アルキルで置換されていてもよいイミノメチルアミノ、または式：
A-R²(式中、Aは低級アルキレン；およびR²はジ(低級)アルキルアミノ、シアノ、低級アルコ

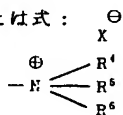
キシ、適当な置換基を有していてもよいN-含有複素環基、低級アルキニルオキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルキルチオ、アミノ(低級)アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、ヒドロキシ、低級アルカノイルオキシ、2個のオキシ基を有する複素環アミノ(低級)アルキルチオ、水素または式：



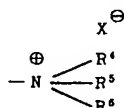
(式中、R⁴、R⁵およびR⁶はそれぞれ低級アルキル；Xは酸残基を意味する)で示される基を意味する)で示される基を意味する)で示される化合物またはその塩。

2. R²が水素、ハロゲンまたはフェニル(低級)アルコキシ；Rが低級アルカノイル、ニトロソ、アミノ、カルボキシ、エステル化されたカルボキ

シ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、ハロホルミル、シアノアミノメチレンアミノ、低級アルキルアミノメチレンアミノ、シアノイミノメチルアミノ、低級アルキルイミノメチルアミノ、または式： $-A-R^2$ 〔式中、Aは低級アルキレン； R^2 はジ（低級）アルキルアミノ、シアノ、低級アルコキシ、ヒドロキシ（低級）アルキルを有する1～4個の窒素原子を含有する飽和3～8員複素単環基、低級アルキルを有していてもよい1～4個の窒素原子を含有する不飽和3～8員複素単環基、低級アルキルニルオキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルキルチオ、アミノ（低級）アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシ、エステル化されたカルボキシ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、ヒドロキシ、低級アルカノイルオキシ、2個のオキシ基を有するベンズイソチアゾリルアミノ（低級）アルキルチオ、水素または式：



キシカルバモイル、ヒドロキシ、低級アルカノイルオキシ、（1,1-ジオキソ-1,2-ベンズイソチアゾリル）アミノ（低級）アルキルチオ、水素または式：



〔式中、 R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ低級アルキル；Xは低級アルキル硫酸の残基またはハロゲンを意味する〕で示される基を意味する〕で示される基である特許請求の範囲第2項に記載の化合物。

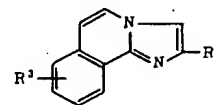
4. R^3 がハロゲン；Rが式： $-A-R^2$ 〔式中、Aは低級アルキレン； R^2 はシアノを意味する〕で示される基である特許請求の範囲第3項に記載の化合物。

5. 7-クロロ-3-シアノメチル-2-メチルイミダゾ〔2,1-c〕インキノリンである特許請求の範囲第4項に記載の化合物。

6. (1)式：

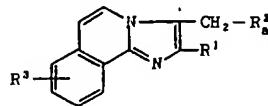
〔式中、 R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ低級アルキル；Xは酸残基を意味する〕で示される基を意味する〕で示される基である特許請求の範囲第1項に記載の化合物。

3. Rが低級アルカノイル、ニトロソ、アミノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、ハロホルミル、シアノアミノメチレンアミノ、低級アルキルアミノメチレンアミノ、シアノイミノメチルアミノ、低級アルキルイミノメチルアミノ、または式： $-A-R^2$ 〔式中、Aは低級アルキレン； R^2 はジ（低級）アルキルアミノ、シアノ、低級アルコキシ、ヒドロキシ（低級）アルキルを有するビペラジニル、テトラゾリル、イミダゾリル、低級アルキルを有するイミダゾリル、低級アルキルニルオキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルキルチオ、アミノ（低級）アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、カルバモイル、ヒドロ



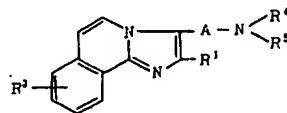
〔式中、 R^4 は低級アルキル； R^5 は水素、ハロゲンまたはアル（低級）アルコキシを意味する〕で示される化合物またはその塩と、式： $H-R^2$ 〔式中、 R^2 はジ（低級）アルキルアミノまたは適当な置換基を有していてもよいN-含有複素環基を意味する〕で示される化合物またはその塩および式：

$H-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-H$ で示される化合物を反応させて、式：

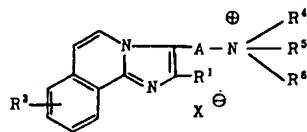


〔式中、 R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ前記に同じ〕で示される化合物またはその塩を得るか、または、

(2)式：

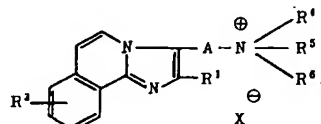


〔式中、 R^1 および R^3 はそれぞれ前記に同じ； R^4 および R^5 はそれぞれ低級アルキル； A は低級アルキレンを意味する〕で示される化合物またはその塩と、式： R^6-X 〔式中、 R^6 は低級アルキル； X は酸残基を意味する〕で示される化合物を反応させて、式：



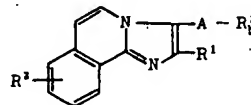
〔式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 A および X はそれぞれ前記に同じ〕で示される化合物を得るか、または、

(3)式：



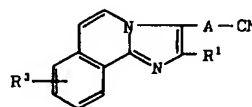
〔式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 A および X はそれぞれ前記に同じ〕で示される化合物と式： $H-R^6$ 〔式中、 R^6 はシアノ、低級アルコキシ、ジ（低

級）アルキルアミノ、適当な置換基を有していてもよい N -含有複素環基、低級アルキニルオキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルキルチオ、アミノ（低級）アルキルチオ、または2個のオキシ基を有する複素環アミノ（低級）アルキルチオを意味する〕で示される化合物またはその塩を反応させて、式：



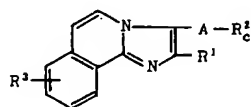
〔式中、 R^1 、 R^3 、 R^6 および A はそれぞれ前記に同じ〕で示される化合物またはその塩を得るか、または、

(4)式：



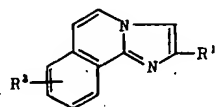
〔式中、 R^1 、 R^3 および A はそれぞれ前記に同じ〕で示される化合物またはその塩とアジド化合物を

反応させて、式：

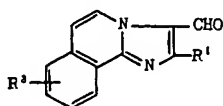


〔式中、 R^1 、 R^3 および A はそれぞれ前記に同じ； R^6 はテトラゾール-5-イルを意味する〕で示される化合物またはその塩を得るか、または、

(5)式：

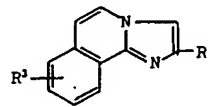


〔式中、 R^1 および R^3 はそれぞれ前記に同じ〕で示される化合物またはその塩をホルミル化反応に付して、式：

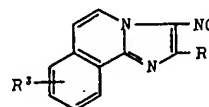


〔式中、 R^1 および R^3 はそれぞれ前記に同じ〕で示される化合物またはその塩を得るか、または、

(6)式：

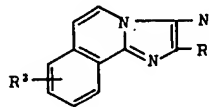


〔式中、 R^1 および R^3 はそれぞれ前記に同じ〕で示される化合物またはその塩をニトロ化反応に付して、式：

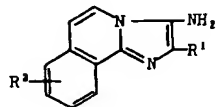


〔式中、 R^1 および R^3 はそれぞれ前記に同じ〕で示される化合物またはその塩を得るか、または、

(7)式：



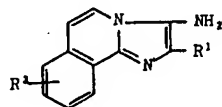
[式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ前記に同じ]で示される化合物またはその塩を還元反応に付して、式：



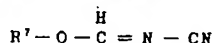
[式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ前記に同じ]で示される化合物またはその塩を得るか、

または、

(8)式：



[式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ前記に同じ]で示される化合物またはその塩と式：

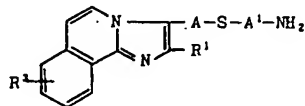


[式中、 R^1 は低級アルキルを意味する]で示される化合物を反応させて、式：

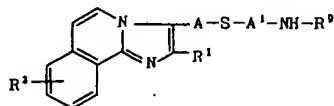
[式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ前記に同じ； R^3 は低級アルキルアミノ/チレンアミノまたは低級アルキルイミノ/チルアミノを意味する]で示される化合物またはその塩を得るか、

または、

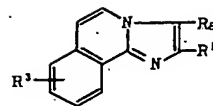
(10)式：



[式中、 R^1 、 R^2 および A はそれぞれ前記に同じ； A' は低級アルキレンを意味する]で示される化合物またはその塩と式： Y^1-R^3 [式中、 R^3 は2個のオキソ基を有する複素環基； Y^1 はハロゲンを意味する]で示される化合物またはその塩を反応させて、式：



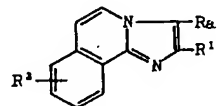
[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A および A' はそれぞれ前記



[式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ前記に同じ； R_a はシアノアミノ/チレンアミノまたはシアノイミノ/チルアミノを意味する]で示される化合物またはその塩を得るか、

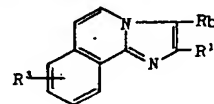
または、

(9)式：



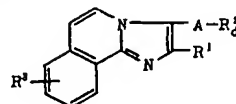
[式中、 R^1 、 R^2 および R_a はそれぞれ前記に同じ]で示される化合物またはその塩と式： R^3-NH_2

[式中、 R^3 は低級アルキルを意味する]で示される化合物またはその塩を反応させて、式：

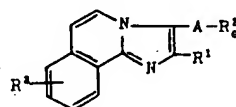


に同じ]で示される化合物またはその塩を得るか、または、

(11)式：



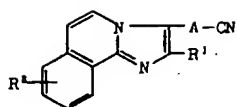
[式中、 R^1 、 R^2 および A はそれぞれ前記に同じ； R_d^2 は低級アルキルチオを意味する]で示される化合物またはその塩を酸化反応に付して、式：



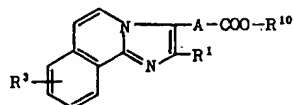
[式中、 R^1 、 R^2 および A はそれぞれ前記に同じ； R_d^2 は低級アルキルスルフィニルまたは低級アルキルスルホニルを意味する]で示される化合物またはその塩を得るか、

または、

(12)式：

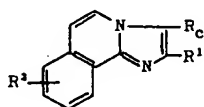


[式中、 R^1 、 R^2 およびAはそれぞれ前記に同じ]で示される化合物またはその塩と式： R^3-OH [式中、 R^3 は低級アルキルを意味する]で示される化合物を反応させ、次いで得られた化合物を加水分解して、式：

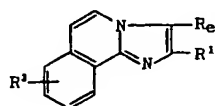


[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 およびAはそれぞれ前記に同じ]で示される化合物またはその塩を得るか、または、

03式：

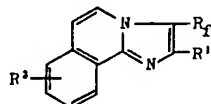


る反応性誘導体またはその塩と式： H_2N-R^4 [式中、 R^4 は水素またはヒドロキシを意味する]で示される化合物またはそのアミノ基における反応性誘導体またはその塩を反応させて、式：



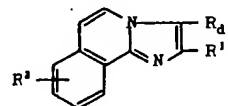
[式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ前記に同じ； R^e はカルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、カルバモイル(低級)アルキルまたはヒドロキシカルバモイル(低級)アルキルを意味する]で示される化合物またはその塩を得るか、または、

04式：



[式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ前記に同じ； R^f はカルボキシまたはエステル化されたカルボキシ

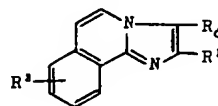
[式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ前記に同じ； R^c は保護されたカルボキシまたは保護されたカルボキシ(低級)アルキルを意味する]で示される化合物またはその塩をカルボキシ保護基の脱離反応に付して、式：



[式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ前記に同じ； R^d はカルボキシまたはカルボキシ(低級)アルキルを意味する]で示される化合物またはその塩を得るか、

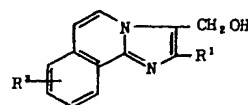
または、

04式：



[式中、 R^1 、 R^2 および R^d はそれぞれ前記に同じ]で示される化合物またはそのカルボキシ基におけ

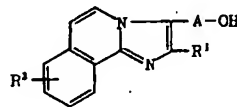
る反応性誘導体またはその塩を還元反応に付して、式：



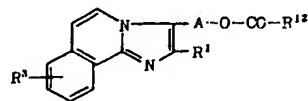
[式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ前記に同じ]で示される化合物またはその塩を得るか、

または、

04式：

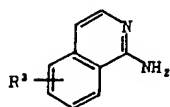


[式中、 R^1 、 R^2 およびAはそれぞれ前記に同じ]で示される化合物またはその塩と式： $R^{12}-COOH$ [式中、 R^{12} は低級アルキルを意味する]で示される化合物またはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはその塩を反応させて、式：

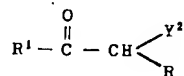


(式中、 R^1 , R^2 , R^{12} および A はそれぞれ前記に同じ)で示される化合物またはその塩を得るか、または、

例式:

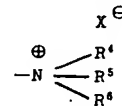


[式中、 R^2 は前記に同じ]で示される化合物またはその塩と式:

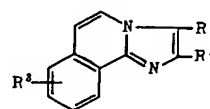


[式中、 R^1 は前記に同じ; R は低級アルカノイル、ニトロソ、アミノ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、ハロホルミル、シアノまたは低級アルキルで置換されていてもよいアミノノチレンアミノ、シアノまたは低級アルキルで置換されていてもよいイミノノチルアミノ、または式: $-A-R^2$ {式中、 A は前記に同じ; R^2 はジ(低級)アルキルアミノ、

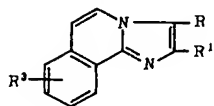
シアノ、低級アルコキシ、適当な置換基を有していてもよい N -含有複素環基、低級アルキルオキシ、低級アルゲニルオキシ、低級アルキルチオ、アミノ(低級)アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、ヒドロキシ、低級アルカノイルオキシ、2個のオキシ基を有する複素環アミノ(低級)アルキルチオ、水素または式:



[式中、 R^4 , R^5 , R^6 および X はそれぞれ前記に同じ]で示される基を意味する}で示される基; Y^2 はハロゲンを意味する]で示される化合物またはその塩を反応させて、式:

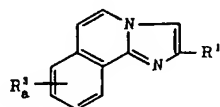


[式中、 R , R^1 および R^2 はそれぞれ前記に同じ]で示される化合物またはその塩を得ることを特徴とする式:



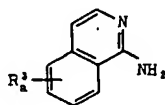
[式中、 R , R^1 および R^2 はそれぞれ前記に同じ]で示される化合物またはその塩の製造方法。

7. 式:

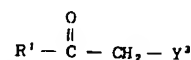


[式中、 R^1 は低級アルキル; R^2 はハロゲンまたはアル(低級)アルコキシを意味する]で示される化合物またはその塩。

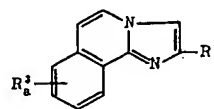
8. 式:



[式中、 R^2 はハロゲンまたはアル(低級)アルコキシを意味する]で示される化合物またはその塩と式:

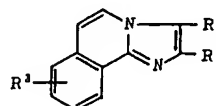


[式中、 R^1 は低級アルキル; Y^2 はハロゲンを意味する]で示される化合物を反応させることを特徴とする式:



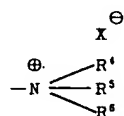
[式中、 R^1 および R^2 は前記に同じ]で示される化合物またはその塩の製造方法。

9. 式:



[式中、 R^1 は低級アルキル; R^2 は水素、ハロゲンまたはアル(低級)アルコキシ; および R は低級

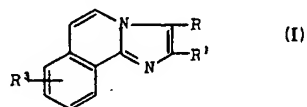
アルカノイル、ニトロソ、アミノ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、ハロホルミル、シアノまたは低級アルキルで置換されていてもよいアミノメチレンアミノ、シアノまたは低級アルキルで置換されていてもよいイミノメチルアミノ、または式： $A-R^2$ 〔式中、Aは低級アルキレン；および R^2 はジ（低級）アルキルアミノ、シアノ、低級アルコキシ、適当な置換基を有していてもよいN-含有複素環基、低級アルキニルオキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルキルチオ、アミノ（低級）アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、ヒドロキシ、低級アルカノイルオキシ、2個のオキシ基を有する複素環アミノ（低級）アルキルチオ、水素または式：



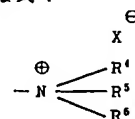
「問題を解決するための手段」

この発明は新規イミダゾイソキノリン化合物およびその塩に関する。さらに詳しくは、この発明は抗潰瘍作用を有する新規イミダゾイソキノリン化合物およびその塩、それらの製造法およびそれらを含む医薬組成物に関する。

この発明のイミダゾイソキノリン化合物は新規であり、次の一般式(I)



〔式中、 R^1 は低級アルキル； R^2 は水素、ハロゲンまたはアル（低級）アルコキシ；およびRは低級アルカノイル、ニトロソ、アミノ、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、ハロホルミル、シアノまたは低級アルキルで置換されていてもよいアミノメチレンアミノ、シアノまたは低級アルキルで置換されていてもよいイミノメチルアミノ、または式： $A-R^2$ 〔式中、Aは低級アルキレン；および R^2 はジ（低級）アルキルアミノ、シアノ、低級アルコキシ、適当な置換基を有していてもよいN-含有複素環基、低級アルキニルオキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルキルチオ、アミノ（低級）アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、ヒドロキシ、低級アルカノイルオキシ、2個のオキシ基を有する複素環アミノ（低級）アルキルチオ、水素または式：



〔式中、 R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ低級アルキル；Xは酸残基を意味する〕で示される基を意味する〕で示される基を意味する〕で示される化合物またはその塩を有効成分とする抗潰瘍剤。

3. 発明の詳細な説明

「産業上の利用分野」

この発明の下記一般式(I)で示される化合物およびその塩は抗潰瘍作用を有し、医薬として有用である。

「従来の技術」

イミダゾ〔2,1-a〕イソキノリン骨格をもつ化合物は知られているが、本願の様な置換基をもつイミダゾ〔2,1-a〕イソキノリン化合物は知られていない。

「発明が解決しようとする問題点」

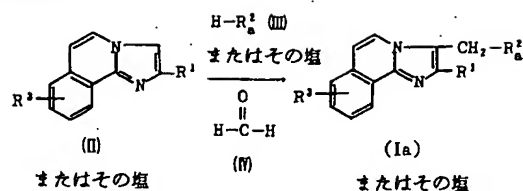
抗潰瘍作用を有し、医薬として有用な化合物は数多く知られているが、この発明はさらに優れた医薬品の開発を意図してなされたものである。

$A-R^2$ 〔式中、Aは低級アルキレン；および R^2 はジ（低級）アルキルアミノ、シアノ、低級アルコキシ、適当な置換基を有していてもよいN-含有複素環基、低級アルキニルオキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルキルチオ、アミノ（低級）アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシ、保護されたカルボキシ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、ヒドロキシ、低級アルカノイルオキシ、2個のオキシ基を有する複素環アミノ（低級）アルキルチオ、水素または式：

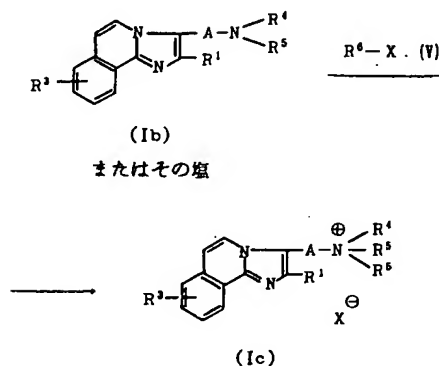
〔式中、 R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ低級アルキル；Xは酸残基を意味する〕で示される基を意味する〕で示される基を意味する〕によって示すことができる。

この発明によれば、目的化合物(I)およびその塩は次の製造方法により製造することができる：

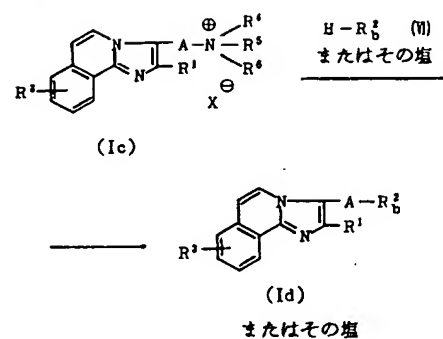
製造法 1



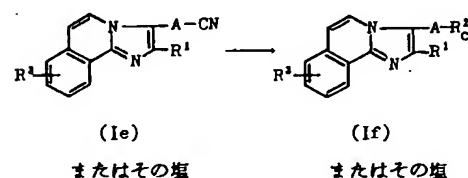
製造法 2



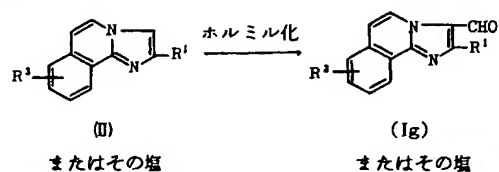
製造法 3



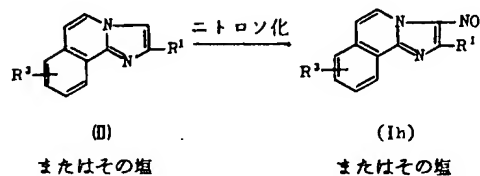
製造法 4



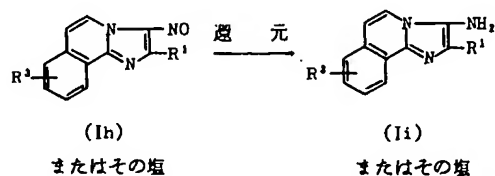
製造法 5



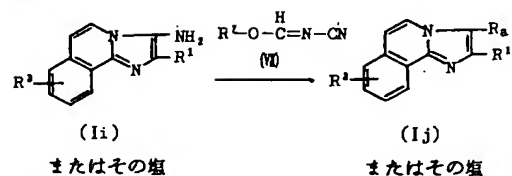
製造法 6



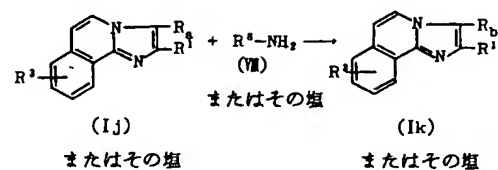
製造法 7



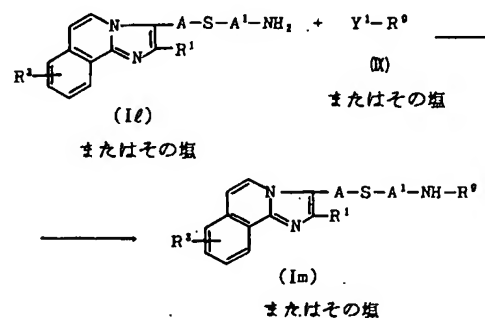
製造法 8



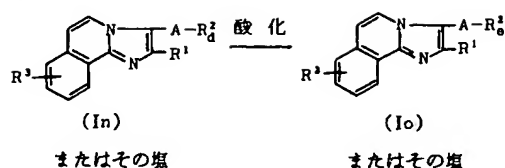
製造法 9



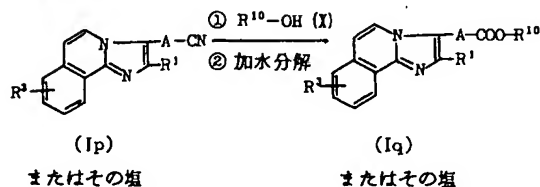
製造法 10



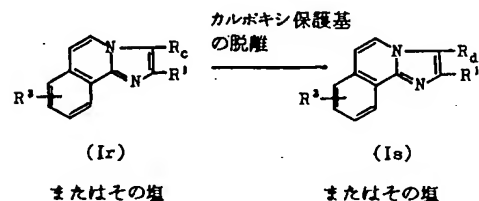
製造法 11



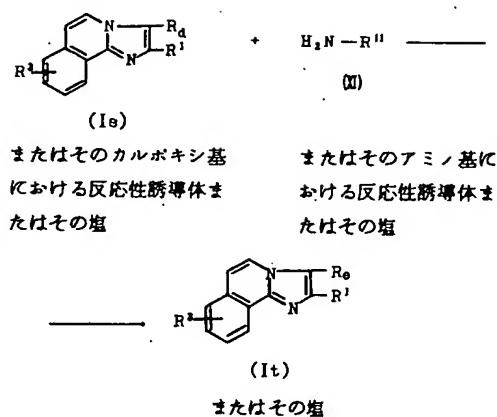
製造法 12



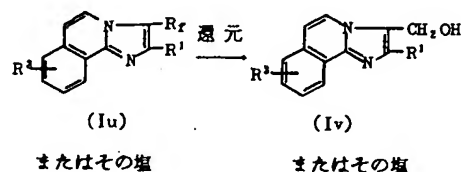
製造法 13



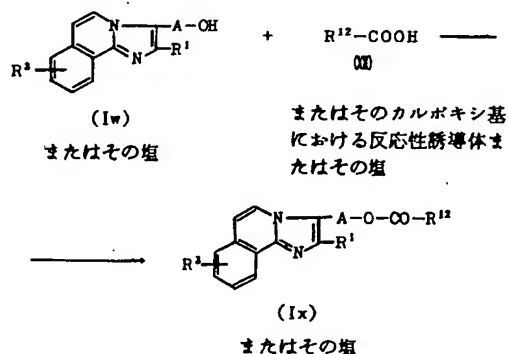
製造法 14



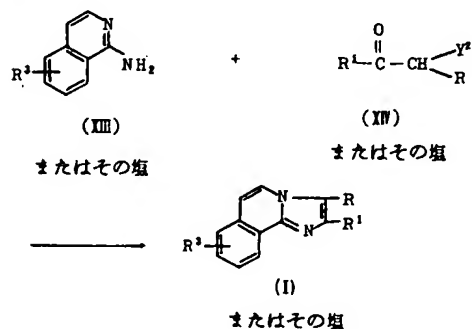
製造法 15



製造法 16



製造法 17



上記製造方法の式中、R、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、AおよびXはそれぞれ前記と同じ；

R² はジ（低級）アルキルアミノまたは適当な置換基を有していてもよいN-含有複素環基；

R³ はシアノ、低級アルコキシ、ジ（低級）アルキルアミノ、適当な置換基を有していてもよいN-含有複素環基、

低級アルキニルオキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルキルチオ、アミノ（低級）アルキルチオ、または2個のオキシ基を有する複素環アミノ（低級）アルキルチオ；

R⁴ はテトラゾール-5-イル；

R⁵ は低級アルキル；

R⁶ はシアノアミノ/メチレンアミノまたはシアノイミノ/メチルアミノ；

R⁷ は低級アルキル；

R⁸ は低級アルキルアミノ/メチレンアミノまたは低級アルキルイミノ/メチルアミノ；

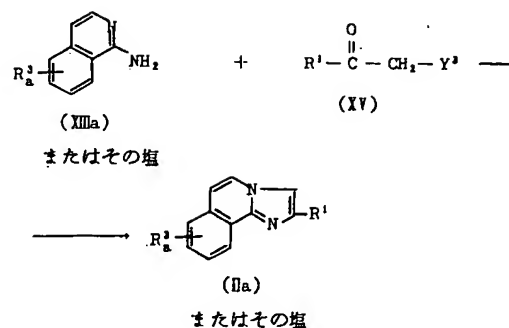
A¹ は低級アルキレン；

R⁹ は2個のオキシ基を有する複素環基；

- Y^1 はハロゲン、
 R_d^1 は低級アルキルチオ；
 R_d^2 は低級アルキルスルフィニルまたは低級アルキルスルホニル；
 R^{10} は低級アルキル；
 R_c は保護されたカルボキシまたは保護されたカルボキシ（低級）アルキル、
 R_d はカルボキシまたはカルボキシ（低級）アルキル；
 R^{11} は水素またはヒドロキシ；
 R_e はカルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、カルバモイル（低級）アルキルまたはヒドロキシカルバモイル（低級）アルキル；
 R_f はカルボキシまたはエステル化されたカルボキシ；
 R^{12} は低級アルキル；および
 Y^2 はハロゲンである。

数種の出発化合物(III)は新規であり、次の製造法により製造することができる：

製造法 A



〔式中、 R^1 は前記に同じ； R_2^1 はハロゲンまたはアル（低級）アルコキシ； Y^2 はハロゲンである〕。

目的化合物(II)の好適な塩は慣用の無毒な塩であり、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、等）およびアルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩、等）のような金属塩、アンモニウム塩、有機塩基塩（例えば、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ニコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、 N,N' -ジベンジルエチレンジアミン塩、等）、有

機酸塩（例えば、酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ギ酸塩、トルエンスルホン酸塩、等）、無機酸塩（例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、等）、アミノ酸（例えば、アルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、等）との塩、等が挙げられる。

この明細書の以上および以下の記載において、この発明の範囲内に包含される種々の定義の適切な例および説明を以下詳細に述べる。

「低級」とは、特に指示なき限りは、炭素原子1～6個を意味する。

「シアノまたは低級アルキルで置換されている」もよい「アミノ/メチレンアミノ」、「シアノまたは低級アルキルで置換されている」もよい「イミノ/メチルアミノ」、「ジ（低級）アルキルアミノ」、「低級アルキルチオ」、「アミノ（低級）アルキルチオ」、「低級アルキルスルフィニル」、「低級アルキルスルホニル」、「2個のオキシ基を有する複素環アミノ（低級）アルキルチオ」、「低級

アルキルアミノ/メチレンアミノ」、「低級アルキルイミノ/メチルアミノ」、「カルボキシ（低級）アルキル」、「保護されたカルボキシ（低級）アルキル」、「カルバモイル（低級）アルキル」および「ヒドロキシカルバモイル（低級）アルキル」中の「低級アルキル部分」および「低級アルキル」の好適な例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、等が挙げられる。

好適な「ハロゲン」としては、塩素、臭素、フッ素またはヨウ素が挙げられる。

好適な「アル（低級）アルコキシ」としては、フェニル（低級）アルコキシ（例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、等）、等が挙げられる。

「低級アルカノイルオキシ」における「低級アルカノイル部分」および「低級アルカノイル」の好適な例としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、パレリル、イソパレリル、ヘキサノイル、等が挙げられる。

「保護されたカルボキシ(低級)アルキル」における「保護されたカルボキシ部分」および「保護されたカルボキシ」の好適な例としては、エステル化されたカルボキシ、等が挙げられる。

「エステル化されたカルボキシ」における「エステル部分」の好適な例としては、低級アルキルエステル(例えば、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、ネオブチルエステル、ペンチルエステル、ヘキシルエステル、1-シクロプロピルエチルエステル、等)[該低級アルキルエステルは少なくとも1つの適切な置換基を有していてもよい(例えば、低級アルカノイルオキシ(低級)アルキルエステル[例えば、アセトキシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチルオキシメチルエステル、パレリルオキシメチルエステル、ビバロイルオキシメチルエステル、ヘキサノイルオキシメチルエステル、1(または2)-アセトキシエチルエステル、1(または2または3)-アセトキ

シプロピルエステル、1(または2または3または4)-アセトキシブチルエステル、1(または2)-プロピオニルオキシエチルエステル、1(または2または3)-プロピオニルオキシプロピルエステル、1(または2)-ブチルオキシエチルエステル、1(または2)-イソブチルオキシエチルエステル、1(または2)-ビバロイルオキシエチルエステル、1(または2)-ヘキサノイルオキシエチルエステル、イソブチルオキシメチルエステル、2-エチルブチルオキシメチルエステル、3,3-ジメチルブチルオキシメチルエステル、1(または2)-ペンタノイルオキシエチルエステル、等]、低級アルカンスルホニル(低級)アルキルエステル[例えば、2-メシルエチルエステル、等]、モノ(またはジまたはトリ)-ハロ(低級)アルキルエステル[例えば、2-ヨードエチルエステル、2,2,2-トリクロロエチルエステル、等]、低級アルコキシカルボニルオキシ(低級)アルキルエステル[例えば、メトキシカルボニルオキシメチルエステル、

エトキシカルボニルオキシメチルエステル、2-メトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-エトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-イソプロポキシカルボニルオキシエチルエステル、等]またはフタリジレン(低級)アルキルエステル)];低級アルケニルエステル(例えば、ビニルエステル、アリルエステル、等);低級アルキニルエステル(例えば、エチニルエステル、プロピニルエステル、等);アル(低級)アルキルエステル[例えば、モノ(またはジまたはトリ)フェニル(低級)アルキルエステル、等][該アル(低級)アルキルエステルは少なくとも1つの適切な置換基を有していてもよい(例えば、ベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、フェネチルエステル、トリチルエステル、ベンズヒドリルエステル、ビス(メトキシフェニル)メチルエステル、3,4-ジメトキシベンジルエステル、4-ヒドロキシ-3,5-ジメトキシベンジルエステル、等)];少なくとも1つの適切な置換基を有していても

よいアリールエステル(例えば、フェニルエステル、4-クロロフェニルエステル、トリルエステル、ネオブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メシチルエステル、クメニルエステル、等)、等のようなものが挙げられる。

好適な「ハロホルミル」としては、フルオロホルミル、クロロホルミル、ブロモホルミルおよびヨードホルミルが挙げられる。

好適な「低級アルキレン」としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレンまたはヘキサメチレンが挙げられる。

好適な「低級アルコキシ」としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ネオブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、等が挙げられる。

「適当な置換基を有していてもよいN-含有複素環基における「N-含有複素環部分」の好適な例としては、窒素原子を含む、飽和もしくは不飽和の、単環または多環の複素環基があり、特に望ましいN-含有複素環基としては、1~4個の窒

素原子を含有する不飽和3～8員複素単環基〔例えば、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル（例えば、4H-1,2,4-トリアゾリル、1H-1,2,3-トリアゾリル、2H-1,2,3-トリアゾリル、等）、テトラゾリル（例えば、1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリル、等）、ジヒドロトリアジニル、等）；1～4個の窒素原子を含有する飽和3～8員複素単環基（例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、等）；1～5個の窒素原子を有する不飽和縮合複素環基（例えば、インドリル、イソインドリル、ベンズイミダゾリル、1H-インダゾリル、等）のような複素環基が挙げられる。

「適当な置換基を有していてもよいN-含有複素環基」における適当な置換基としては、低級アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ヒープチル、ペンチル、ヘキシル、等）、ヒドロキシ（低級）アルキル（例えば、ヒドロキシメチル、1または

2-ヒドロキシエチル、1または2または3-ヒドロキシプロピル、1または2または3または4-ヒドロキシブチル、1または2または3または4または5-ヒドロキシペンチル、1または2または3または4または5または6-ヒドロキシヘキシル、等）、等が挙げられる。

好適な「低級アルキニルオキシ」としては、エチニルオキシ、プロピニルオキシ、ブチニルオキシ、ペンチニルオキシ、ヘキシニルオキシ、等が挙げられる。

好適な「低級アルケニルオキシ」としては、ビニルオキシ、プロベニルオキシ、ブテニルオキシ、ペンテニルオキシ、ヘキセニルオキシ、等が挙げられる。

「2個のオキシ基を有する複素環アミノ（低級）アルキルチオ」および「2個のオキシ基を有する複素環基」における「複素環部分」の好適な例は窒素、硫黄および酸素原子から選ばれた少なくとも1つのヘテロ原子を含有する。

飽和もしくは不飽和の単環または多環の複素環

基が挙げられ、好ましい複素環基としては、1～4個の窒素原子を含有する不飽和3～6員複素単環基〔例えば、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル（例えば、4H-1,2,4-トリアゾリル、1H-1,2,3-トリアゾリル、2H-1,2,3-トリアゾリル、等）、テトラゾリル（例えば、1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリル、等）、等〕；1～4個の窒素原子を含有する飽和3～6員複素単環基（例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、等）；1～5個の窒素原子を含有する不飽和縮合複素環基〔例えば、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンソトリアゾリル、テトラゾロピリダジニル（例えば、テトラゾロ〔1,5-b〕ピリダジニル、等）、等〕；1～2個の酸素原子および1～3個の窒素原子を含有する不飽和3～6員複素単環基〔例えば、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オ

キサジアゾリル（例えば、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、等）、等〕；1～2個の酸素原子および1～3個の窒素原子を含有する飽和3～6員複素単環基（例えば、モルホリニル、等）；1～2個の酸素原子および1～3個の窒素原子を含有する不飽和縮合複素環基（例えば、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、等）；1～2個の硫黄原子および1～3個の窒素原子を含有する不飽和3～6員複素単環基〔例えば、チアゾリル、チアジアゾリル（例えば、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、等）、等〕；1～2個の硫黄原子および1～3個の窒素原子を含有する飽和3～6員複素単環基（例えば、チアゾリジニル、等）；1～2個の硫黄原子および1～3個の窒素原子を含有する不飽和縮合複素環基（例えば、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンズイソチアゾリル、2,1-ベンズイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、等）、等のような複素環基が挙げられる。

好適な「酸残基」としては、ハロゲン化水素酸の残基〔即ち、ハロゲン（例えば、塩素、臭素、フッ素またはヨウ素）〕、（低級）－アルキル硫酸（例えば、メチル硫酸、エチル硫酸、等）等のような酸の残基が挙げられる。

目的化合物(II)の好ましい実施態様は以下の通りである：

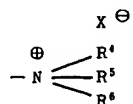
R^1 の好ましい実施態様は低級アルキル（さらに好ましくはメチル）；

R^2 は水素、ハロゲン（さらに好ましくは塩素）またはアル（低級）アルコキシ〔さらに好ましくはフェニル（低級）アルコキシ、最も好ましくはベンジルオキシ〕；および

R は低級アルカノイル、ニトロソ、アミノ、カルボキシ、保護されたカルボキシ〔さらに好ましくはエステル化されたカルボキシ、最も好ましくは低級アルコキシカルボニル〕、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、ハロホルミル、シアノアミノメチレンアミノ、低級アルキルアミノメチレンアミノ、シアノイミノメチルアミノ、低級ア

ルキルイミノメチルアミノ、または式： $-A-R^2$ 〔式中、 A は低級アルキレン（さらに好ましくはメチレン）であり、 R^2 はジ（低級）アルキルアミノ（さらに好ましくはジメチルアミノ）、シアノ、低級アルコキシ（さらに好ましくはメトキシまたはエトキシ）、低級アルキルまたはヒドロキシ（低級）アルキルを有していてもよい N -含有複素環基〔さらに好ましくは、ヒドロキシ（低級）アルキルを有する1～4個の窒素原子を含有する飽和3～8員複素単環基または低級アルキルを有していてもよい1～4個の窒素原子を含有する不飽和3～8員複素単環基、最も好ましくはヒドロキシ（低級）アルキルを有するピペラジニル、テトラゾリル、イミダゾリルまたは低級アルキルを有するイミダゾリル〕、低級アルキニルオキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルキルチオ、アミノ（低級）アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、カルボキシ、保護されたカルボキシ（さらに好ましくはエステル化されたカルボキシ、最も好ましくは低級アルコキ

シカルボニル）、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、ヒドロキシ、低級アルカノイルオキシ、2個のオキシ基を有するベンズイソチアゾリルアミノ（低級）アルキルチオ〔さらに好ましくは（1,1-ジオキソ-1,2-ベンズイソチアゾリル）アミノ（低級）アルキルチオ〕、水素または式：



〔式中、 R^4 、 R^5 および R^6 はそれぞれ低級アルキル；

X は酸残基（さらに好ましくは低級アルキル硫酸の残基またはハロゲン）である〕で示される

基〕で示される基である。

この発明の目的化合物の製造法を以下詳細に説明する。

製造法 1

化合物(Ia)またはその塩は、化合物(III)またはその塩と化合物(IV)またはその塩および化合物(V)と反

応させることにより製造することができる。

化合物(Ia)および(III)の好適な塩としては化合物(II)で例示したものが挙げられる。

化合物(III)の好適な塩としては化合物(II)で例示した酸付加塩が挙げられる。

この反応は通常、慣用の酸の存在下で行われる。好適な酸としては、有機酸（例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、等）および無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、等）が挙げられる。

反応は通常、水、塩化メチレン、 N,N -ジメチルホルムアミド、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、等）等の溶媒、それらの混合物、または反応に悪影響を及ぼさないその他の溶媒中で行われる。液体酸を溶媒として使用することもできる。反応温度は特に限定されず、反応は通常、冷却ないし加熱下に行われる。

製造法 2

化合物(Ic)は、化合物(Ib)またはその塩と化合物(VI)を反応させることにより製造することができ

る。

化合物(Ib)の好適な塩としては化合物(I)で例示したような酸付加塩が挙げられる。

この反応は通常、アルコール(例えば、メタノール、エタノール、等)、ベンゼン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトン、ジエチルエーテルのような溶媒またはその他反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

使用する化合物(VI)が液体の場合には、それを溶媒として使用することもできる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常、冷却ないし加熱下に行われる。

製造法 3

化合物(Id)またはその塩は、化合物(Ic)と化合物(VII)またはその塩を反応させることにより製造することができる。

化合物(Id)および(VII)の好適な塩としては化合物(I)で例示したようなものが挙げられる。

この反応は通常、アルコール(例えば、メタノール、エタノール、等)、ジメチルスルホキシド、

ール、エタノール、等)、ベンゼン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルのような溶媒またはその他反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常、加温もしくは加熱下に行われる。

製造法 5

化合物(Ig)またはその塩は、化合物(II)またはその塩をホルミル化反応に付すことにより製造することができる。

化合物(Ig)の好適な塩としては、化合物(I)で例示したような酸付加塩が挙げられる。

このホルミル化は常法、例えば、化合物(II)またはその塩とピルスマイヤー試薬(N,N-ジメチルホルムアミドと塩化ホスホルル、等との反応により調製)を反応させ(第1段階)、次いで生じた化合物を加水分解する(第2段階)ことにより行うことができる。

(I)第1段階:

この反応は通常、アルコール(例えば、メタノ

ル、エタノール、等)、ベンゼン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルのような溶媒またはその他反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

使用する化合物(III)またはその塩が液体である場合には、それは溶媒として使用することもできる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常、室温または加温下ないし加熱下に行われる。

製造法 4

化合物(Ie)またはその塩は、化合物(Ie)またはその塩とアジド化合物を反応させることにより製造することができる。

化合物(Ie)および(Ie)の好適な塩としては、化合物(I)で例示したような酸付加塩が挙げられる。

アジド化合物の好適な例としては、アジ化物の無機塩基塩(例えば、アジ化ナトリウム、アジ化カリウム、アジ化リチウム、アジ化カルシウム、アジ化バリウム、等)、アジ化水素、アジ化水素酸、アジ化アンモニウム、等が挙げられる。

この反応は通常、アルコール(例えば、メタノ

ール、エタノール、等)、ベンゼン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルのような溶媒または反応に悪影響を及ぼさない他の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常、加温または加熱下に行われる。

(II)第2段階(加水分解):

加水分解は常法により行うことができる。

製造法 6

化合物(Ih)またはその塩は、化合物(II)またはその塩をニトロソ化反応に付すことにより製造することができる。

化合物(Ih)の好適な塩としては、化合物(I)で例示したような酸付加塩が挙げられる。

この反応で用いられる好適なニトロソ化剤としては、低級アルキル亜硝酸塩(例えば、亜硝酸n-ブチル、亜硝酸アミル、亜硝酸イソアミル等)等が挙げられる。

反応は通常、アルコール(例えば、メタノール、エタノール等)、ベンゼン、N,N-ジメチルホル

ムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルのような溶媒または反応に悪影響を及ぼさないその他の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常、加温もしくは加熱下に行われる。

製造法 7

化合物(Ii)またはその塩は、化合物(Ih)またはその塩を還元反応に付すことにより製造することができる。

化合物(Ii)の好適な塩としては、化合物(II)で例示したような酸付加塩が挙げられる。

この反応に適用し得る還元方法としては、例えば、金属(例えば、亜鉛、亜鉛アマルガム等)またはクロム化合物(例えば、塩化第一クロム、酢酸第一クロム等)と有機または無機酸(例えば、酢酸、プロピオン酸、塩酸等)との組合せを利用した還元および慣用の金属触媒(例えば、パラジウム炭素等)の存在下で行う慣用の接触還元が挙げられる。

反応は通常、水、アルコール(例えば、メタノール、エタノール等)、ベンゼン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルのような溶媒または反応に悪影響を及ぼさないその他の溶媒中で行われる。

化合物(Ik)またはその塩は、化合物(Ij)またはその塩と化合物(VII)またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

化合物(Ik)および(VII)の好適な塩としては、化合物(II)で例示したような酸付加塩が挙げられる。

反応は通常、水、アルコール(例えば、メタノール、エタノール等)、ベンゼン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルのような溶媒または反応に悪影響を及ぼさないその他の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常、冷却ないし加熱下に行われる。

製造法 10

化合物(Im)またはその塩は、化合物(Ie)またはその塩と化合物(VIII)またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

化合物(Ie)、(Im)および(VIII)の好適な塩としては、化合物(II)で例示したような酸付加塩が挙げられる。

反応は通常、塩基の存在下に行われる。

適切な塩基としては、アルカリ金属水素化物(

ール、エタノール等)、ベンゼン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルのような溶媒または反応に悪影響を及ぼさないその他の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常、冷却ないし加熱下に行われる。

製造法 8

化合物(Ij)またはその塩は、化合物(Ii)またはその塩と化合物(III)とを反応させることにより製造することができる。

化合物(Ij)の好適な塩としては、化合物(II)で例示したような酸付加塩が挙げられる。

反応は通常、アルコール(例えば、メタノール、エタノール等)、ベンゼン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルのような溶媒または反応に悪影響を及ぼさないその他の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常、冷却ないし加熱下に行われる。

製造法 9

例えば、水素化ナトリウム等)、アルカリ金属水素化物(例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウム等)、アルカリ土類金属水素化物(例えば、水素化マグネシウム、水素化カルシウム等)、アルカリ金属炭酸塩(例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)、アルカリ土類金属炭酸塩(例えば、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等)、アルカリ金属炭酸水素塩(例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等)、アルカリ金属酢酸塩(例えば、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等)、アルカリ土類金属磷酸塩(例えば、リン酸マグネシウム、リン酸カルシウム等)、アルカリ金属リン酸水素塩(例えば、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム等)等のような無機塩基およびトリアルキルアミン(例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン等)、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等のような有機塩基が挙げられる。

反応は通常、アルコール(例えば、メタノール、エタノール等)、ベンゼン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルのような溶媒または反応に悪影響を及ぼさないその他の溶媒中で行われる。

ムアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルのような溶媒または反応に悪影響を及ぼさないその他の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常、冷却ないし加熱下に行われる。

製造法 11

化合物(Io)またはその塩は、化合物(In)またはその塩を酸化反応に付すことにより製造することができる。

化合物(In)および(Io)の好適な塩としては、化合物(II)で例示したような酸付加塩が挙げられる。

この酸化反応は常法、例えば、*m*-クロロ過安息香酸、過安息香酸、過酢酸、オゾン、過酸化水素、過ヨウ素酸等のような酸化剤を用いる方法で行うことができる。

反応は通常、ベンゼン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジエチルエーテルのような溶媒または反応に悪影響を及ぼさないその他の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常、冷却

もしくは加熱下に行われる。

(II)第2段階(加水分解)：

加水分解は常法により行うことができる。

製造法 13

化合物(Ie)またはその塩は、化合物(Ir)またはその塩をカルボキシ保護基の脱離反応に付すことにより製造することができる。

化合物(Ie)の好適な塩としては、化合物(II)で例示したようなものが挙げられる。

化合物(Ir)の好適な塩としては、化合物(II)で例示したような酸付加塩が挙げられる。

この反応は、加水分解、還元等のような常法により行うことができる。

加水分解は塩基または酸の存在下に行うことが好ましい。適切な塩基としては、アルカリ金属(例えば、ナトリウム、カリウム等)、アルカリ土類金属(例えば、マグネシウム、カルシウム等)、その水酸化物または炭酸塩もしくは炭酸水素塩、トリアルキルアミン(例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン等)等のような無機塩基および

下もしくは室温で行われる。

製造法 12

化合物(Iq)またはその塩は、化合物(Ip)またはその塩と化合物(II)とを反応させ(第1段階)、次いで得られた化合物を加水分解する(第2段階)ことにより製造することができる。

化合物(Ip)および(Iq)の好適な塩としては、化合物(II)で例示したような酸付加塩が挙げられる。

(II)第1段階：

この反応は通常、酸の存在下に行われる。適切な酸としては、有機酸(例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等)および無機酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸等)が挙げられる。

この反応は通常、アルコール(例えば、メタノール、エタノール等)、ベンゼン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルのような溶媒または反応に悪影響を及ぼさないその他の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常、加温

有機塩基が挙げられる。適切な酸としては、有機酸(例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等)および無機酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸等)が挙げられる。

還元は、化学的還元および接触還元を含む常法により行われる。

反応は通常、水、塩化メチレン、アルコール(例えば、メタノール、エタノール等)のような溶媒、その混合物、または反応に悪影響を及ぼさないその他の溶媒中で行われる。液体塩基または酸も溶媒として使用することができる。反応温度は特に限定されず、反応は通常、冷却ないし加熱下に行われる。

製造法 14

化合物(It)またはその塩は、化合物(Ie)またはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはその塩と化合物(III)またはそのアミノ基における反応性誘導体またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

化合物(Ie)および(It)の好適な塩としては、化

化合物(I)で例示したようなものが挙げられる。

化合物(II)の好適な塩としては、化合物(I)で例示したような酸付加塩が挙げられる。

化合物(Ia)のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性アミド、活性化エステル等が挙げられる。

この反応は通常、水、アルコール(例えば、メタノール、エタノール等)、ベンゼン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルのような溶媒または反応に悪影響を及ぼさないその他の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常、冷却ないし加温下で行われる。

製造法 15

化合物(Iv)またはその塩は、化合物(Iu)またはその塩を還元反応に付すことにより行うことができる。

化合物(Iu)および(Iv)の好適な塩としては、化合物(I)で例示したものが挙げられる。

適切な還元剤としては、水素化アルミニウムリ

チウム等が挙げられる。

この反応は通常、アルコール(例えば、メタノール、エタノール等)、ベンゼン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルのような溶媒または反応に悪影響を及ぼさないその他の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常、冷却ないしは室温で行われる。

製造法 16

化合物(Ix)またはその塩は、化合物(Iw)またはその塩と化合物(III)またはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

化合物(Iw)の好適な塩としては、化合物(I)で例示したものが挙げられる。

化合物(III)の好適な塩としては、アルカリ金属塩(例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等)等が挙げられる。

化合物(Ix)の好適な塩としては、化合物(I)で例示したような酸付加塩が挙げられる。

化合物(III)のカルボキシ基における好適な反応性誘導体としては、化合物(Ia)で例示したものが挙げられる。

この反応は通常、ベンゼン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ピリジン、ジエチルエーテルのような溶媒または反応に悪影響を及ぼさないその他の溶媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、反応は通常、冷却ないし加温下で行われる。

製造法 17

化合物(I)またはその塩は、化合物(XII)またはその塩と化合物(XIV)またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

化合物(XIV)の好適な塩としては、化合物(I)で例示したものが挙げられる。

化合物(XII)の好適な塩としては、化合物(I)で例示したような酸付加塩が挙げられる。

この反応は通常、アルコール(例えば、メタノール、エタノール等)、ベンゼン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラ

ン、ジエチルエーテルのような溶媒または反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

反応は、アルカリ金属水酸化物(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等)、アルカリ金属炭酸塩(例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)、アルカリ金属炭酸水素塩(例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等)、トリ(低級)アルキルアミン(例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン等)、ピリジンまたはその誘導体(例えば、ピコリン、ルチジン、4-ジメチルアミノピリジン等)等のような無機または有機塩基の存在下に行うことが好ましい。

反応温度は特に限定されず、反応は冷却下、室温または加温もしくは加熱下に行うことができる。

出発化合物(IIa)の製造法を下記に詳しく説明する。

製造法 A

化合物(IIa)またはその塩は、化合物(XIIa)またはその塩と化合物(XV)とを反応させることにより製造することができる。

化合物(IIa)および(IIIa)の好適な塩としては、化合物(I)で例示したような酸付加塩が挙げられる。この反応は、前記の製造法17と同様の方法で行うことができる。

この発明の目的化合物(I)およびその塩は新規なものであり、強い潰瘍抑制作用を示す。

目的化合物(I)の有用性を説明するため、目的化合物(I)の薬理データのいくつかを下記に示す。

(A)エタノール潰瘍抑制

試験方法：

7週令、体重約200gの雄性スブラーク・ドーリー(Sprague - Dawley)系ラットを1群5匹とし、24時間絶食後、エタノール潰瘍試験に用いた。

試験化合物は0.1%メチルセルロース水溶液に懸濁し、この懸濁液(5 ml/kg)を各ラットに経口投与した。

対照群には溶媒、即ち、0.1%メチルセルロース水溶液(5 ml/kg)のみを同様にして与えた。

を測定した。試験化合物投与群の平均面積(mm²)を対照動物のそれと比較した。

結 果：

試験化合物：7-クロロ-3-シアノメチル-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン

試験化合物のED₅₀値：1.8 mg/kg

上記試験結果から明らかなように、この発明の目的化合物(I)は抗潰瘍剤として有用である。

この発明の目的化合物(I)またはその塩を治療の目的で投与するにあたっては、上記化合物を有効成分とし、これに医薬上許容される担体、例えば経口または非経口に適した有機もしくは無機、固体もしくは液体の賦形薬を加えた製剤の形で使用できる。医薬製剤はカプセル、錠剤、糖衣錠、溶液、懸濁液、エマルジョン等によればよい。所望に応じて上記製剤中に助剤、安定化剤、湿潤剤または乳化剤、緩衝液およびその他の通常使用される添加剤が含まれていてもよい。

無水エタノール(5 ml/kg)を試験化合物投与30分後に経口投与し、1時間後、ラットを殺して胃を取り出した。各ラットの潰瘍面積を測定した。試験化合物投与群の平均面積(mm²)を対照群のそれと比較した。

結 果：

試験化合物：7-クロロ-3-シアノメチル-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン

試験化合物のED₅₀値：0.97 mg/kg

(B)ストレス潰瘍抑制

試験方法：

体重約200gのスブラーク・ドーリー(Sprague - Dawley)系ラットを1群5匹として使用した。各ラットを小さなケージに固定し、呼吸が可能である程度に水浴に浸けた。水浴の温度は22℃に保った。試験化合物は固定直前に経口投与した。7時間後、ラットを殺し、胃を取り出した。胃は2%ホルマリンで処理した。各ラットの潰瘍面積

化合物の投与量は患者の年齢および状態により変化するが、この発明の化合物を平均1回投与量約5 mg、10 mg、50 mg、100 mg、250 mg、500 mg、および1000 mg投与すれば、潰瘍の治療に有効である。一般的には、1日あたり、1 mg〜約6000 mgまたはそれ以上投与してもよい。

以下製造例および実施例を示し、この発明を説明する。

製造例1

5-クロロ-1-アミノイソキノリン(2.8 g)とクロロアセトン(5.4 g)および無水エタノール(35 ml)との混合物を60℃で16時間加熱し、吸引ろ過した。母液を真空中で蒸発濃縮し、残留固体をエタノールで洗い、7-クロロ-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(2.8 g)を得た。

融点：188 - 191℃

IR(ヌジオール)：1470, 1390, 800 cm⁻¹

NMR(CDCl₃, δ)：2.47(3H, s), 7.22-7.84(5H, m), 8.40-8.53(1H, m)

製造例 2

製造例 1 の方法に準じて、下記の化合物を得た。

- (1) 7-ベンジルオキシ-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン

融点: 89-90℃

IR(スジョール): 1602, 1550, 1510, 1482,
1260 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ): 2.50(3H, s), 5.17(2H, s),
6.93(1H, d, J=8Hz), 7.10-7.80(9H, m),
8.14(1H, d, J=8Hz)

- (2) 8-クロロ-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン

融点: 131-133℃

IR(スジョール): 1625, 1510 cm^{-1}
NMR($\text{DMSO}-d_6$, δ): 2.38(3H, s), 7.12(1H, d,
J=7.5Hz), 7.58(1H, dd, J=9.5Hz, 2Hz),
7.68(1H, s), 7.92(1H, d, J=2Hz), 8.28
(1H, d, J=7.5Hz), 8.37(1H, d, J=9.5Hz)

実施例 1

37% 水性ホルムアルデヒド (0.42g) およ

び 50% 水性ジメチルアミン (0.46g) との酢酸 (3.2ml) 中溶液に 7-クロロ-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン (1g) を加え、混合物を 50℃ で 3.5 時間加熱撹拌した。この溶液を氷水に注ぎ入れ、水酸化ナトリウム水溶液で中和した。生じた沈殿物をろ取り、水洗し、トルエンと n-ヘキサンとの混合物で再結晶させて、7-クロロ-3-ジメチルアミノメチル-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン (0.9g) を得た。

融点: 157-160℃

IR(スジョール): 1520, 1480, 1400, 1380,
1370, 1020, 780 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ): 2.20(6H, s), 2.47(3H, s),
3.63(2H, s), 7.24-8.60(5H, m)

元素分析: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_2$

計算値: C 65.81, H 5.89, N 15.35,

Cl 12.95

実測値: C 65.86, H 5.80, N 15.16,

Cl 12.59

実施例 2

実施例 1 と同様にして下記の化合物を得た。

- (1) 3-ジメチルアミノメチル-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン

融点: 97-99℃

IR(スジョール): 1710, 1450, 1390, 1380,
1370 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ): 2.24(6H, s), 2.48(3H, s),
3.65(2H, s), 7.00(1H, d, J=8Hz), 7.47-
7.77(3H, m), 8.06(1H, d, J=8Hz), 8.64-
8.73(1H, m)

元素分析: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3$

計算値: C 75.28, H 7.16, N 17.56

実測値: C 74.97, H 7.11, N 17.35

- (2) 7-ベンジルオキシ-3-ジメチルアミノメチル-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン

融点: 135-137℃

IR(スジョール): 1600, 1560, 1510, 1480,
1263 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ): 2.23(6H, s), 2.50(3H, s),
3.67(2H, s), 5.28(2H, s), 6.97-7.70
(8H, m), 8.00-8.40(2H, m)

- (3) 8-クロロ-3-ジメチルアミノメチル-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン

融点: 117-120℃

IR(スジョール): 1635, 1515 cm^{-1}

NMR($\text{DMSO}-d_6$, δ): 2.18(6H, s), 2.38(3H, s),
3.70(2H, s), 7.17(1H, d, J=7.5Hz),
7.60(1H, dd, J=9Hz, 2Hz), 7.95(1H, d,
J=2Hz), 8.22(1H, d, J=7.5Hz),
8.38(1H, d, J=9Hz)

実施例 3

37% 水性ホルムアルデヒド (1.5g)、1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン (2.35g)、水 (2ml) および酢酸 (12ml) の溶液に 2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン (3g) を加え、この溶液を 50℃ で 3 時間加熱撹拌した。この溶液を氷水に注ぎ入れ、水酸化ナトリウムで中和した。

生じた沈殿を濾取し、水洗し、シリカゲル(60g)クロマトグラフィにかけ、クロロホルムとメタノール(10:1)の混液で溶出した。溶出液を真空中で蒸発濃縮し、残留固体を酢酸エチルとn-ヘキサンとの混合物で再結晶させて、3-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニルメチル]-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(2.2g)を得た。

融点: 115 - 117℃

IR(ヌジール): 3200, 2800, 1515, 1410,

1340, 1160, 1080, 1010 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ): 2.33-2.60(13H, m), 3.63

(2H, s), 3.70(2H, s), 7.00(1H, d, $J=8\text{Hz}$),

7.33-7.78(3H, m), 8.03(1H, d, $J=8\text{Hz}$),

8.50-8.70(1H, m)

元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}$

計算値: C 70.34, H 7.46, N 17.27

実測値: C 70.77, H 7.54, N 17.18

実施例 4

7-クロロ-3-ジメチルアミノメチル-2-

メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(3.4g)のテトラヒドロフラン(30 ml)中溶液を氷冷搅拌下に硫酸ジメチル(3.5 ml)のテトラヒドロフラン(20 ml)溶液に滴下した。同じ条件で2時間搅拌した後、生じた沈殿を濾取し、テトラヒドロフラン次いでエタノールで洗い、7-クロロ-2-メチル-3-トリメチルアンモニオメチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン・メチルスルファート(4.4g)を得た。

融点: 220 - 223℃(分解)

IR(ヌジール): 1390, 1360, 1230, 1050,

750 cm^{-1}

実施例 5

3-ジメチルアミノメチル-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(7.7g)のテトラヒドロフラン(20 ml)溶液を硫酸ジメチル(15 ml)のテトラヒドロフラン(40 ml)溶液に氷冷搅拌下に滴下し、混合液を同条件で2時間搅拌した。反応混合液にジエチルエーテル(60 ml)を加え、氷冷下で1時間搅拌した。生じた沈殿を濾

取し、ジエチルエーテルで洗い、エタノールで再結晶させて、2-メチル-3-トリメチルアンモニオメチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン・メチルスルファート(10g)を得た。

融点: 146 - 149℃

IR(ヌジール): 1630, 1550, 1510, 1240,

1220, 1010, 750 cm^{-1}

実施例 6

ヨウ化メチル(1.7g)を8-クロロ-3-ジメチルアミノメチル-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(2.8g)のエタノール(34 ml)溶液に室温で滴下し、混合物を14時間搅拌した。生じた沈殿を濾取し、エタノールで洗い、デシケターで乾燥して、8-クロロ-2-メチル-3-トリメチルアンモニオメチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン・ヨージド(3.58g)を得た。

融点: 169 - 170℃(分解)

IR(ヌジール): 1630 cm^{-1}

NMR($\text{DMSO}-d_6$, δ): 2.57(3H, s), 3.15(9H, s),

5.03(2H, s), 7.40(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.70

(1H, dd, $J=9\text{Hz}$, 2Hz), 8.05(1H, d, $J=2\text{Hz}$),

8.48(1H, d, $J=9\text{Hz}$), 8.67(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$)

実施例 7

実施例 6 と同様にして、下記の化合物を得た。

7-ベンジルオキシ-2-メチル-3-トリメチルアンモニオメチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン・ヨージド

融点: 193 - 195℃(分解)

IR(ヌジール): 1600, 1560, 1510, 1270 cm^{-1}

NMR($\text{DMSO}-d_6$, δ): 2.57(3H, s), 3.20(9H, s),

5.1(2H, s), 5.33(2H, s), 7.13-7.77(8H, m),

8.06(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.63(1H, d, $J=8\text{Hz}$)

実施例 8

7-クロロ-2-メチル-3-トリメチルアンモニオメチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン・メチルスルファート(2g)とシアン化ナトリウム(0.32g)とのジメチルスルホキシド(10 ml)中混合物を100℃で3時間加熱搅拌し、室温に冷却した。混合物を水に注ぎ入れ、クロロホ

ルムで抽出した。抽出液を塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で蒸発濃縮した。残渣をシリカゲル(20g)のクロマトグラフィにかけ、クロロホルム-メタノール(10:1)混合液で溶出した。

溶出液を真空中で蒸発濃縮し、残留固体をエタノールで再結晶させて、7-クロロ-3-シアノメチル-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(0.5g)を得る。

融点: 199-203℃

IR(ヌジヨール): 2250, 1510, 1480, 1410, 1370 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , δ): 2.45(3H, s), 4.51(2H, s), 7.37-7.85(3H, m), 8.32-8.49(2H, m)

元素分析: $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_2$

計算値: C 65.75, H 3.94, N 16.43

実測値: C 66.12, H 4.27, N 16.55

実施例 9

実施例 8 と同様にして、下記の化合物を得た。

3-シアノメチル-2-メチルイミダゾ[2,1

1510 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ): 2.53(3H, s), 5.36(2H, s), 6.60-7.20(3H, m), 7.23-7.80(5H, m),

8.50-8.80(1H, m)

元素分析: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4$

計算値: C 73.26, H 5.38, N 21.36

実測値: C 72.77, H 5.37, N 21.00

実施例 11

2-メチル-3-トリメチルアンモニオメチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン・メチルスルファート(3g)と2-メチルイミダゾール(1.6g)とのエタノール(50ml)中混合物を攪拌下で4時間還流し、真空中で蒸発濃縮した。残渣に水を加え、生じた沈殿をろ取し、酢酸エチルで再結晶させて、2-メチル-3-(2-メチル-1-イミダゾリルメチル)イミダゾ[2,1-a]イソキノリン(0.85g)を得た。

融点: 182-184℃

IR(ヌジヨール): 3350, 3100, 1450, 1380, 1280 cm^{-1}

-a]イソキノリン

融点: 167-170℃

IR(ヌジヨール): 2250, 1390, 790, 710 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ): 2.43(3H, s), 3.93(2H, s), 7.03-7.80(5H, m), 8.52-8.77(1H, m)

元素分析: $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3$

計算値: C 75.99, H 5.01, N 18.99

実測値: C 76.17, H 5.06, N 19.07

実施例 10

2-メチル-3-トリメチルアンモニオメチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン・メチルスルファート(4.5g)とイミダゾール(2.02g)とのエタノール(45ml)中混合物を攪拌下に7時間還流し、真空中で蒸発濃縮した。残渣に水を加え、生じた沈殿をろ取し、酢酸エチルとn-ヘキサンとの混合液で再結晶させて、3-(1-イミダゾリルメチル)-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(2.3g)を得た。

融点: 189-191℃

IR(ヌジヨール): 1640, 1610, 1570, 1550,

NMR(CDCl_3 , δ): 2.43(3H, s), 2.50(3H, s), 5.20(2H, s), 6.58-7.83(7H, m)

8.59-8.82(1H, m)

元素分析: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$

計算値: C 71.56, H 6.00, N 19.64,

H_2O 3.15

実測値: C 71.43, H 5.91, N 19.37,

H_2O 3.30

実施例 12

60%水素化ナトリウム(0.235g)のプロパルギルアルコール(9.36ml)中溶液に7-クロロ-2-メチル-3-トリメチルアンモニオメチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン・ヨージド(2.08g)を加え、混合物を100℃で2時間加熱攪拌した。冷却後、混合物を真空中で蒸発濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解させた。溶液を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で蒸発濃縮した。残渣をシリカゲル(20g)カラムクロマトグラフィにかけクロロホルム-メタノール(100:1)混合液で溶出して精製し、7

7-クロロ-2-メチル-3-プロパルギルオキシ
メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリンを得た。
この化合物を塩化水素のエタノール溶液で処理し
て、7-クロロ-2-メチル-3-プロパルギル
オキシメチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン
の塩酸塩(1g)を得た。

融点: 210-216℃(分解)

IR(ヌジヨール): 3200, 2360, 1645, 1580 cm^{-1}

NMR(CF_3COOH , δ): 2.70(1H, t, J=2Hz), 2.80
(3H, s), 4.47(2H, d, J=2Hz), 5.30(2H, s),
7.73-8.73(5H, m)

実施例 13

実施例 8 および 10-12 と同様にして、下記の
化合物を得た。

(1) 7-ベンジルオキシ-3-シアノメチル-2-
メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン

融点: 189-191℃

IR(ヌジヨール): 2250, 1600, 1570, 1550,
1260, 1010 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ): 2.43(3H, s), 3.83(2H, s),

融点: 173-175℃(分解)

IR(ヌジヨール): 2360, 1650, 1585, 1522 cm^{-1}

NMR(D_2O , δ): 2.64(3H, s), 4.28(2H, d, J=6Hz),
4.90(2H, s), 5.36(1H, m), 5.60(1H, m),
5.73-6.5(1H, m), 7.30(1H, d, J=8Hz),
7.15-7.70(3H, m), 8.0(1H, d, J=8Hz)

(6) 7-クロロ-2-メチル-3-メチルチオメチ
ルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン

融点: 146-148℃

IR(ヌジヨール): 1560, 1500, 1360 cm^{-1}

NMR(CF_3COOH , δ): 2.19(3H, s), 2.69(3H, s),
4.22(2H, s), 7.87-8.72(5H, m)

(6) 3-(2-アミノエチル)チオメチル-7-ク
ロロ-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキ
ノリン

融点: 94℃

IR(ヌジヨール): 3310, 1615, 1595, 1570,
1510 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ): 1.83(2H, s), 2.47(3H, s),
2.20-2.97(4H, m), 3.98(2H, s), 7.20-7.70

5.15(2H, s), 7.00(1H, d, J=8Hz),

7.20-7.77(8H, m), 8.17(1H, d, J=8Hz)

(2) 8-クロロ-3-シアノメチル-2-メチルイ
ミダゾ[2,1-a]イソキノリン

融点: 252-253℃(分解)

IR(ヌジヨール): 2250, 1630 cm^{-1}

NMR($\text{DMSO}-d_6$, δ): 2.42(3H, s), 4.47(2H, s),

7.33(1H, d, J=7Hz), 7.67(1H, dd, J=9Hz,

2Hz), 8.03(1H, d, J=2Hz), 8.27(1H, d,

J=7Hz), 8.42(1H, d, J=9Hz)

(3) 7-クロロ-3-メトキシメチル-2-メチル
イミダゾ[2,1-a]イソキノリン

融点: 148-149℃

NMR(CDCl_3 , δ): 2.53(3H, s), 3.33(3H, s),

4.75(2H, s), 7.25-7.73(3H, s), 8.02

(1H, d, J=7.5Hz), 8.57(1H, dd, J=7.5Hz,

2.5Hz)

(4) 3-アリルオキシメチル-7-クロロ-2-メ
チルイミダゾ[2,1-a]イソキノリンの塩酸
塩

(3H, m), 7.93(1H, d, J=8Hz), 8.50(1H,
dd, J=2Hz, 7Hz)

実施例 14

エタノール(50 ml)を7-クロロ-2-メチ
ル-3-トリメチルアンモニオメチルイミダゾ[
2,1-a]イソキノリン・メチルスルファート(
2.3 g)とイミダゾール(0.95 g)とのジメチ
ルスルホキシド(20 ml)中混合物に加え、100
℃で5時間加熱攪拌した。エタノールを留去した
後、残液を水に注ぎ入れた。生じた沈殿を濾取、
乾燥し、酢酸エチルで再結晶させた。得られた結
晶をシリカゲル(16 g)クロマトグラフィにか
け、クロロホルム-メタノール(10:1)混合
液で溶出した。溶出液を真空中で蒸発濃縮し、残
液を酢酸エチルで再結晶させて、7-クロロ-3
-(1-イミダゾリルメチル)-2-メチルイミ
ダゾ[2,1-a]イソキノリン(0.7 g)を得た。

融点: 229-230℃

IR(ヌジヨール): 1390, 1370, 1220, 1080,
790 cm^{-1}

NMR(CDC ℓ_2 , δ): 2.58(3H, s), 5.42(2H, s),
6.84-7.70(7H, m), 8.48-8.63(1H, m).

元素分析: C $_{16}$ H $_{13}$ ClH $_4$

計算値: C 64.76, H 4.41, N 18.88

実測値: C 64.95, H 4.58, N 19.02

母液を真空中で蒸発濃縮し、残留固体をジエチルエーテルで再結晶させて、7-クロロ-3-エトキシメチル-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(0.2 g)を得た。

融点: 94-96°C

IR(ヌジヨール): 1380, 1360, 1180, 780 cm $^{-1}$

NMR(CDC ℓ_2 , δ): 1.21(3H, t, J=7Hz), 2.50

(3H, s), 3.53(2H, q, J=7Hz), 4.77

(2H, s), 7.23-8.61(5H, m)

元素分析: C $_{15}$ H $_{15}$ ClN $_2$ O

計算値: C 65.57, H 5.50, N 10.20,

Cl 12.91

実測値: C 65.66, H 5.42, N 10.37,

Cl 13.21

実施例 15

7-クロロ-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(4 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(40 ml)中溶液を氷冷下にN,N-ジメチルホルムアミド(5.7 ml)と塩化ホスホリル(1.86 ml)との混液に滴下した。85-90°Cで6時間撹拌した後、混合液を氷水に注ぎ入れ、水酸化ナトリウムで塩基性にして、80°Cで20分間加熱し、冷却した。生じた沈殿をろ取り、水洗し、メタノールで再結晶させて、7-クロロ-3-ホルミル-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(0.356 g)を得た。

融点: 213-214°C

IR(ヌジヨール): 1655 cm $^{-1}$

NMR(CF $_3$ COOH, δ): 3.13(3H, s), 8.10-8.87

(4H, m), 9.72(1H, d, J=7.5Hz), 10.45(1H, s)

実施例 17

亜硝酸イソアミル(140 g)を7-クロロ-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(17.1 g)のジオキサン(170 ml)中懸濁液に50°Cで加え、混合物を15分間還流した。冷却

3-シアノメチル-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(2.8 g)と塩化アンモニウム(0.74 g)とアジ化ナトリウム(0.9 g)とのN,N-ジメチルホルムアミド(28 ml)中混合物を120-125°Cで18時間加熱撹拌した。この溶液を氷に注ぎ入れ、濃塩酸で酸性にし、次いで炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。生じた沈殿をろ取り、クロロホルムとメタノールの混合液で再結晶させて、2-メチル-3-[(1H-テトラゾール-5-イル)メチル]イミダゾ[2,1-a]イソキノリン(2.9 g)を得た。

融点: 256-257°C

IR(ヌジヨール): 3450, 2500(broad), 1660,

1540 cm $^{-1}$

NMR(DMSO-d $_6$, δ): 2.12(3H, s), 4.74(2H, s),

6.70(3H, br s), 7.18-8.55(6H, m)

元素分析: C $_{14}$ H $_{12}$ N $_6$ •H $_2$ O

計算値: C 59.56, H 4.99, N 29.77

実測値: C 59.31, H 5.03, N 29.33

実施例 16

後、生じた沈殿をろ取り、ジオキサンおよびジエチルエーテルで順次洗い、デシケーターで乾燥して、7-クロロ-2-メチル-3-ニトロソイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(7.7 g)を得た。

融点: >190°C(分解)

IR(ヌジヨール): 1620, 1585, 1350, 1250,

1200 cm $^{-1}$

実施例 18

亜鉛末(10.2 g)を7-クロロ-2-メチル-3-ニトロソイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(7.7 g)と酢酸(100 ml)との水(77 ml)中混合液に7時間かけて滴下し、混合液を吸引ろ過した。ろ液を真空中で蒸発濃縮し、残渣に炭酸水素ナトリウム水を加えた後クロロホルムで抽出した。抽出液を水洗し、真空中で蒸発濃縮した。残留固体を酢酸エチルで洗い、デシケーターで乾燥して、3-アミノ-7-クロロ-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(5.85 g)を得た。

IR(ヌジヨール): 3250, 3150, 1610, 1590,

1500 cm^{-1}

NMR(DMSO- d_6 , δ): 2.33(3H, s), 4.83(2H, broad s), 7.28(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.43-7.70(2H, m), 8.10(1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.30(1H, dd, $J=4\text{Hz}, 7\text{Hz}$)

実施例 19

N-シアノホルムイミド酸エチル(3.2g)を3-アミノ-7-クロロ-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(2.3g)のエタノール(60 ml)中懸濁液に加え、混合物を室温で45時間攪拌した。混合液を真空中で蒸発濃縮し、残留固体をジエチルエーテルならびに酢酸エチルで順次洗って、N-シアノ-N'-(7-クロロ-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン-3-イル)ホルムアミジン(1.0g)を得た。

融点: 203-206°C(分解)

IR(ヌジヨール): 3240, 2200, 1620, 1595 cm^{-1}
NMR(DMSO- d_6 , δ): 2.33(3H, s), 7.3-8.9(6H, m)

実施例 20

イソプロピルアミン(2 ml)をN-シアノ-N'

-(7-クロロ-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン-3-イル)ホルムアミジン(0.95g)の水(1.5 ml)中懸濁液に加え、混合物を室温で30分間攪拌した。生じた沈殿をろ取し、水洗し、エタノールに溶解させた。この溶液に塩化水素のエタノール中飽和溶液を加え、混合液を真空中で蒸発濃縮した。残留固体をジエチルエーテルとエタノールとの混液およびイソプロパノールで順次洗い、デシケーターで乾燥して、N-イソプロピル-N'-(7-クロロ-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン-3-イル)ホルムアミジンの二塩酸塩(0.73g)を得た。

融点: 189-190°C

NMR(DMSO- d_6 , δ): 1.23(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.34(3H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.5(3H, s), 4.0(1H, m), 7.5-9.1(6H, m)

実施例 21

3-(2-アミノエチル)チオメチル-7-クロロ-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(1.5g)とトリエチルアミン(0.5g)と

のエチルアルコール(35 ml)中混合物に3-クロロ-1,2-ベンズイソチアゾール-1,1-ジオキシド(1.0g)を滴下した。室温で1時間攪拌した後、生じた沈殿をろ取し、エチルアルコールで数回洗って、3-[2-{(7-クロロ-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン-3-イル)メチルチオ}エチルアミノ]-1,2-ベンズイソチアゾール-1,1-ジオキシド(2.2g)を得た。

融点: 291-294°C(分解)

IR(ヌジヨール): 3300, 1615, 1580 cm^{-1}
NMR(DMSO- d_6 , δ): 2.43(3H, s), 2.77(2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.63(2H, m), 4.3(2H, s), 7.27-8.50(9H, m), 9.4(1H, t, $J=6\text{Hz}$)

実施例 22

7-クロロ-2-メチル-3-メチルチオメチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(2g)のクロロホルム(20 ml)中溶液に氷冷下で70% m-クロロ過安息香酸(1.78g)を加えた。30分間氷冷下で攪拌後、混合物を炭酸水素ナトリウ

ム水、水及び塩水で順次洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、活性炭で処理し、真空中で蒸発濃縮した。残渣をクロロホルム及びメタノール(50:1)混液を溶出液として使用するシリカゲル(25g)カラムクロマトグラフィーで精製して固体を得た。この固体をエタノールから再結晶して、7-クロロ-2-メチル-3-メチルスルフィニルメチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(1.36g)を得た。

融点: 205-207°C(分解)

IR(ヌジヨール): 1595, 1560, 1500, 1365, 1055, 1025 cm^{-1}
NMR(DMSO- d_6 , δ): 2.42(3H, s), 2.58(3H, s), 4.41(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 4.77(1H, d, $J=15\text{Hz}$), 7.27-7.83(3H, m), 8.30-8.62(2H, m)

実施例 23

7-クロロ-2-メチル-3-メチルチオメチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(2g)のクロロホルム(40 ml)中溶液に氷冷下で70% m-クロロ過安息香酸(3.74g)を加え、混合

液を室温で1時間攪拌した。その混液を炭酸ナトリウム水および水で順次洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、活性炭で処理し、真空中で蒸発濃縮した。残渣をクロロホルムとメタノールとの混液で再結晶させて、7-クロロ-2-メチル-3-メチルスルホニルメチルイミダゾ〔2,1-a〕イソキノリン(1.17g)を得た。

IR(ヌジール): 1560, 1500, 1310, 1120 cm^{-1}
 NMR(CF_3COOH , δ): 2.82(3H, s), 3.47(3H, s),
 5.18(2H, s), 7.75-8.70(5H, m)

実施例 24

塩化水素のエタノール中飽和溶液(80ml)中の7-クロロ-3-シアノメチル-2-メチルイミダゾ〔2,1-a〕イソキノリン(6g)を5時間還流し、真空中で蒸発濃縮した。残渣に炭酸水素ナトリウム水を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を塩水で洗い、マグネシウムで乾燥し、真空中で蒸発濃縮した。残留する結晶を酢酸エチルで再結晶させて、7-クロロ-3-エトキシカルボニル-2-メチルイミダゾ〔2,1-a〕イソキノリン(6.1g)を得た。

NMR(CF_3COOH , δ): 2.68(3H, s), 4.32(2H, s),
 7.70-8.57(5H, m)

実施例 26

実施例 25 と同様にして、下記の化合物を得た。

3-カルボキシ-7-クロロ-2-メチルイミダゾ〔2,1-a〕イソキノリン

融点: 228-230°C(分解)

IR(ヌジール): 2450, 1680, 1495 cm^{-1}

NMR(CF_3COOH , δ): 2.07(3H, s), 7.77-8.63
 (4H, m), 9.47(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$)

実施例 27

3-カルボキシ-7-クロロ-2-メチルイミダゾ〔2,1-a〕イソキノリン(2.5g)と塩化チオニル(20ml)との混合物を1時間還流し、真空中で蒸発濃縮した。残留固体をベンゼンで洗い、デシケーターで乾燥して、7-クロロ-3-クロロホルミル-2-メチルイミダゾ〔2,1-a〕イソキノリンの塩酸塩(2.75g)を得た。

IR(ヌジール): 1790 cm^{-1}

実施例 28

ノリン(6.1g)を得た。

融点: 137-138°C

IR(ヌジール): 1715, 1590, 1565, 1195 cm^{-1}

NMR(CF_3COOH , δ): 1.42(3H, t, $J=7\text{Hz}$),
 2.68(3H, s), 4.32(2H, s), 4.43(2H, q,
 $J=7\text{Hz}$), 7.72-8.60(5H, m)

実施例 25

水酸化ナトリウム(1.25g)の水(5ml)中溶液を7-クロロ-3-エトキシカルボニルメチル-2-メチルイミダゾ〔2,1-a〕イソキノリン(4.75g)とメタノール(48ml)との混合物に加え、生じた混合物を1.5時間還流した。冷却後、混合物を真空中で蒸発濃縮し、残渣に1N塩酸(31.4ml)を氷冷下で加えた。生じた沈殿をろ取し、水洗し、デシケーターで乾燥し、エタノールとメタノールとの混液で洗って、3-カルボキシメチル-7-クロロ-2-メチルイミダゾ〔2,1-a〕イソキノリン(3.2g)を得た。

融点: 275-276°C(分解)

IR(ヌジール): 1690, 1585, 1500 cm^{-1}

28%水酸化アンモニウム(50ml)に7-クロロ-3-クロロホルミル-2-メチルイミダゾ〔2,1-a〕イソキノリンの塩酸塩(1.3g)を加え、混合物を氷冷下で40分間攪拌した。生じた沈殿をろ取し、水で洗い、クロロホルムとメタノールとの混液で再結晶させて、3-カルボキシル-7-クロロ-2-メチルイミダゾ〔2,1-a〕イソキノリン(0.75g)を得た。

融点: 289-290°C(分解)

IR(ヌジール): 3340, 3160, 1630, 1595 cm^{-1}

NMR(CF_3COOH , δ): 3.00(3H, s), 7.33-7.73
 (2H, m), 7.73-7.93(4H, m), 9.20(1H, d,
 $J=8\text{Hz}$)

実施例 29

塩化チオニル(0.56ml)を3-カルボキシメチル-7-クロロ-2-メチルイミダゾ〔2,1-a〕イソキノリン(0.855g)の塩化メチレン(9ml)中懸濁液に滴下し、混合物を室温で2時間攪拌した。生じた沈殿をろ取し、塩化メチレンで洗い、28%水酸化アンモニウム(20ml)で

1時間処理した。得られた沈殿を回収し、水洗し、エタノールで再結晶させて、3-カルバモイルメチル-7-クロロ-2-メチルイミダゾ〔2,1-a〕イソキノリン(0.75g)を得た。

融点: 284-286℃

IR(スジョール): 3350, 3100, 1665, 1610, 1510 cm^{-1}

NMR(CF_3COOH , δ): 2.73(3H, s), 4.3(2H, s), 7.73-8.57(5H, m)

実施例 30

実施例 29 と同様にして、下記の化合物を得た。

2-(7-クロロ-2-メチルイミダゾ〔2,1-a〕イソキノリン-3-イル)アセトヒドロキサム酸

融点: 249-254℃(分解)

IR(スジョール): 3200, 1645, 1410 cm^{-1}

NMR(CF_3COOH , δ): 2.73(3H, s), 4.33(2H, s), 7.7-8.7(5H, m)

実施例 31

水素化アルミニウムリチウム(0.688g)を

した。この混合物を真空中で蒸発濃縮し、残渣に水を加えた後クロロホルムで抽出した。抽出液を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥し、活性炭で処理し、真空中で蒸発濃縮した。残留する結晶を酢酸エチルとジイソプロピルエーテルとの混液で再結晶させて、3-アセトキシメチル-7-クロロ-2-メチルイミダゾ〔2,1-a〕イソキノリン(0.6g)を得た。

融点: 137-139℃

IR(スジョール): 1730, 1570, 1510 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ): 2.07(3H, s), 2.53(3H, s), 5.40(2H, s), 7.23-7.75(3H, m), 8.00(1H, d, $J=7\text{Hz}$), 8.50(1H, dd, $J=6.5, 2.5\text{Hz}$)

実施例 33

1-アミノ-5-クロロイソキノリン(6.1g)と2-アセチル-2-ブrom酢酸エチル(10.75g)および炭酸水素ナトリウム(14.36g)とのエタノール(72ml)中混合物を2時間攪拌して、吸引ろ過した。ろ液を真空中で蒸発濃縮し、残渣をクロロホルムとメタノールとの混液に溶解

7-クロロ-3-エトキシカルボニル-2-メチルイミダゾ〔2,1-a〕イソキノリン(5.1g)のテトラヒドロフラン(100ml)中溶液に窒素雰囲気下で氷冷しながら滴下し、混合物を室温で1.5時間攪拌した。酢酸エチルを加えた後、混合物を真空中で蒸発濃縮し、残渣を熱エタノールで抽出した。抽出液を活性炭で処理し、真空中で蒸発濃縮した。残渣を90%エタノールで再結晶させて、7-クロロ-3-ヒドロキシメチル-2-メチルイミダゾ〔2,1-a〕イソキノリン(1.94g)を得た。

融点: 231-232℃

IR(スジョール): 3120, 1570, 1500 cm^{-1}

NMR(CF_3COOH , δ): 2.75(3H, s), 5.40(2H, s), 7.87-8.70(5H, m)

実施例 32

無水酢酸(0.71g)を7-クロロ-3-ヒドロキシメチル-2-メチルイミダゾ〔2,1-a〕イソキノリン(1.43g)のピリジン(14ml)中懸濁液に滴下し、混合物を室温で24時間攪拌

させた。溶液をシリカゲル(10g)で処理し、吸引ろ過した。ろ液を真空中で蒸発濃縮し、残渣をエタノールで再結晶させて、7-クロロ-3-エトキシカルボニル-2-メチルイミダゾ〔2,1-a〕イソキノリン(5.83g)を得た。

融点: 140-141℃

IR(スジョール): 1690, 1415, 1260, 1190, 1100 cm^{-1}

NMR(CDCl_3 , δ): 1.46(3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.73(3H, s), 4.40(2H, q, $J=7\text{Hz}$), 7.20-7.73(3H, m), 8.43(1H, dd, $J=7\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$), 8.93(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$)

実施例 34

1-アミノ-5-クロロイソキノリン(10g)のクロロホルム(150ml)中懸濁液に3-クロロ-2,4-ペンタンジオン(11.3g)を滴下した。混合物を6時間還流し、次いで室温で一晩静置した。この混合物を炭酸水素ナトリウム水および水で順次洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で蒸発濃縮した。残渣をシリカゲル(200

g) カラムのクロマトグラフィにかけクロロホルムで溶出して精製し、固体を得た。この固体を酢酸エチルで再結晶させて、3-アセチル-7-クロロ-2-メチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン(1.3g)を得た。

IR(ヌジール): $1630, 1500\text{ cm}^{-1}$

NMR($\text{CF}_3\text{COOH}, \delta$): 2.97(3H, s), 3.15(3H, s),
7.82-8.72(4H, m), 9.76(1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$)

実施例 35

実施例 33 および 34 と同様にして、下記の化合物を得た。

7-クロロ-2,3-ジメチルイミダゾ[2,1-a]イソキノリン

融点: $167 - 169^\circ\text{C}$

IR(ヌジール): $1595, 1568, 1505\text{ cm}^{-1}$

NMR($\text{CF}_3\text{COOH}, \delta$): 2.67(6H, s), 7.7-8.6
(5H, m)

出 願 人 藤沢薬品工業株式会社

代 理 人 弁理士 青 木 高 高

